

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. März 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/17887 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/52

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH00/00457

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. August 2000 (29.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MEPHA AG [CH/CH]; Dornacherstrasse 114, CH-4147 Aesch (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LÜTOLF, Peter [CH/CH]; Arnselstrasse 5, CH-4127 Birsfelden (CH). MAURER, Reto [CH/CH]; Gundelingerstrasse 145, CH-4053 Basel (CH). SCHEIWE, Werner [DE/DE]; Adolf Strübe Strasse 16, 79689 Maulburg (DE).

(74) Anwalt: BRAUN, André; Braun & Partner, Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MEDICAMENT FOR TREATING INTESTINAL DISEASES

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON DARMERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a medicament for oral administration which releases its active substance substantially in the lower sections of the intestine. Said medicament consists of pellets, granules or minitabets that contain the active substance and that are individually coated with an enteric film. The medicament contains a mixture of two anionic copolymers of methacrylic acid and methyl methacrylate, the ratio of the free carboxylic groups to the methyl ester groups in the first copolymer being approximately 1:1 and in the second copolymer being approximately 1:2. The active substance used is for example 5-aminosalicylic acid or a pharmaceutically acceptable salt or pharmaceutically acceptable ester thereof, or a glucocorticoid.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Arzneimittel zur oralen Verabreichung, aus welchem der Wirkstoff vorwiegend in den unteren Darmabschnitten freigesetzt wird, bestehend aus den Wirkstoff enthaltenden Pellets, Granulaten oder Minitabletten, welche einzeln überzogen sind mit einem magensaftresistenten Lack, enthaltend ein Gemisch von zwei anionischen Copolymeren von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester, worin das Verhältnis zwischen freien Carboxylgruppen und Methylestergruppen im ersten Copolymeren etwa 1:1 und im zweiten Copolymeren etwa 1:2 beträgt. Als Wirkstoff dient beispielsweise 5-Aminosalicylsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einem pharmazeutisch annehmbarer Ester davon oder auch ein Glucocorticoid.

WO 02/17887 A1

**Arzneimittel zur Behandlung von Darmerkrankungen**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur oralen Verabreichung, aus welchem der Wirkstoff vorwiegend in den unteren Darmabschnitten freigesetzt wird.

Als Wirkstoff kann das erfindungsgemässe Arzneimittel 5-Aminosalicylsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen pharmazeutisch annehmbaren Ester davon enthalten oder auch ein Glucocorticoid.

Das erfindungsgemässe Arzneimittel eignet sich zur lokalen Behandlung von Darmerkrankungen. Es besteht aus den Wirkstoff enthaltenden Pellets, Granulaten oder Minitabletten, welche einzeln überzogen sind mit einem magensaftresistenten Lack, enthaltend ein Gemisch eines ersten anionischen Copolymeren von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester, worin das Verhältnis zwischen freien Carboxylgruppen und Methylestergruppen etwa 1:1 beträgt, mit einem zweiten anionischen Copolymeren von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester, worin das Verhältnis zwischen freien Carboxylgruppen und Methylestergruppen etwa 1:2 beträgt.

Die unbeschichteten Pellets oder Granulate haben einen Durchmesser von etwa 0.1-2.5 mm, vorzugsweise etwa 0.7 mm, und die unbeschichteten Minitabletten haben einen Durchmesser von etwa 1-5 mm. Die Menge des Lacks, bezogen auf die unbeschichteten Pellets bzw. Granulate bzw. Minitabletten, beträgt etwa 25-55%.

Die beschichteten Pellets bzw. Granulate bzw. Minitabletten können zusammen mit einem Pulvergemisch aus einem oder mehreren Zuckeralkoholen und einer Säure sowie gegebenenfalls einem oder mehreren Quellmittel(n) und/oder Aromastoff(en) in Sachets oder andere geeignete Behälter eingefüllt werden,

- 2 -

deren Inhalt daraus entnommen und in trockenem Zustand oder nach Vordispersieren in wenig Wasser eingenommen werden kann.

Die 5-Aminosalicylsäure oder pharmazeutisch annehmbare Salze oder Ester davon werden zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen, wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, eingesetzt. Ihre Wirksamkeit beruht vor allem auf lokalen Effekten im Ileum bzw. Kolon; die systemische Verfügbarkeit ist indessen unerwünscht. Bei konventionellen oralen Verabreichungsformen, welche den Wirkstoff im Magen oder im Duodenum freisetzen, würde ein verminderter therapeutischer Effekt auf die entzündlichen Darmerkrankungen erzielt, da der freigesetzte Wirkstoff fast vollständig im oberen Dünndarm resorbiert und damit nicht in ausreichender Menge die weiter unten lokalisierten Darmabschnitte erreichen würde.

Auf dem Markt existieren bereits mit magensaftresistentem Lack überzogene Tabletten zu 250, 400 und 500 mg 5-Aminosalicylsäure (Salofalk®, Asacol®, Claversal®). Ebenfalls auf dem Markt erhältlich sind mit Ethylcellulose retardierte Darreichungsformen der 5-Aminosalicylsäure, nämlich Tabletten zu 250 und 500 mg (Pentasa®) sowie neuerdings auch ein Granulat in Portionen von 1g (Pentasa® retard); da die Freisetzung aus diesen mit Ethylcellulose retardierten Formen pH-unabhängig ist, wird der Wirkstoff bereits im Magen und Dünndarm freigesetzt, was jedoch, wie oben erwähnt, unerwünscht ist.

In der Literatur, insbesondere in der Patentliteratur, sind zahlreiche verschiedene, jeweils durch bestimmte Merkmale gekennzeichnete Darreichungsformen für die 5-Aminosalicylsäure und z.T. für deren pharmazeutisch annehmbaren Salze und Ester beschrieben worden.

So wird in EP 0 083 775 B2 ein 5-Aminosalicylsäure enthaltendes Arzneimittel beschrieben, bei dem sich keine unvertretbaren Stabilitätsprobleme ergeben. Dieses

- 3 -

Arzneimittel enthält ein Trockengemisch aus (a) 5-Aminosalicylsäure und (b) einem basischen Hilfsstoff und/oder einem damit vermengten Puffergemisch, wobei Komponente (b) in 1%iger wässriger Lösung pH-Werte zwischen 8 und 12 ergibt und wobei die Komponenten (a) und (b) nicht durch einen Überzug aus Polyvinylpyrrolidon getrennt sind. Als Formen für dieses Arzneimittel werden genannt: Suppositorien; Granulate mit mittlerer Korngrösse 0.15-0.5 und 0.6-1.5 mm zwecks Herstellung von Tabletten, Dragées oder Kapseln, erhalten durch Brechen entsprechender Briketts; Tabletten, Filmtabletten, Dragées, Kapseln oder Granulate mittlerer Korngrösse >1.5 mm, welche in an sich bekannter Weise magensaftresistent umhüllt sind, z.B. mit Celluloseacetatphthalat oder mit dem als Eudragit® S bekannten anionischen Polymerisat aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester mit einem Verhältnis zwischen freien Carboxylgruppen und Methylestergruppen von etwa 1:2 und einem mittleren Molekulargewicht von etwa 135'000.

In EP 0 097 651 B1 werden oral verabreichbare Zusammensetzungen für die selektive Freisetzung von 5-Aminosalicylsäure oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz oder Ester davon im Dickdarm beschrieben. Bei diesen Zubereitungen handelt es sich um den Wirkstoff enthaltende feste orale Dosierungsformen, wie Kapseln oder Tabletten, welche mit einer 60-150 µm dicken Schicht eines anionischen Polymeren beschichtet sind, das im Magensaft und im Darmsaft unterhalb eines pH-Wertes von 7 unlöslich, im Kolonsaft jedoch ausreichend löslich ist, um 5-Aminosalicylsäure im Dickdarm abzugeben. Als besonders bevorzugtes anionisches Polymer wird Eudragit® S erwähnt.

WO 97/23199 A1 beschreibt oral verabreichbare Zusammensetzungen zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen mit Freisetzung von 5-Aminosalicylsäure im Dünndarm und im Dickdarm in Form einzeln beschichteter Granula, jeweils bestehend aus (a) einem Kern enthaltend 5-

- 4 -

Aminosalicylsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen pharmazeutisch annehmbaren Ester davon und einen physiologisch annehmbaren ersten Hilfsstoff, vorzugsweise ein Cellulosederivat, insbesondere mikrokristalline Cellulose, und (b) einen zweiten Hilfsstoff als Überzug, vorzugsweise ein semipermeables Polymer, insbesondere Ethylcellulose; diese Granula sind mehrheitlich weitgehend sphärisch und haben mehrheitlich einen Durchmesser von 0.5-2.0 mm, vorzugsweise 0.7-1.1 mm.

WO 98/22096 A1 beschreibt oral verabreichbare Zubereitungen zwecks Freisetzung verschiedener therapeutischer Wirkstoffe, wie u.a. 5-Aminosalicylsäure, im oder nahe beim Eingang des Kolons. Diese Zubereitungen umfassen (a) eine effektive Menge des therapeutischen Wirkstoffs in oder auf der Oberfläche einer Dosierungsform ausgewählt aus einem sphärischen Substrat, einem elliptischen Substrat, einer Hartkapsel oder einer komprimierten Tablette, deren grösste Abmessung etwa 3-10 mm ist, vorzugsweise eine Kugel mit einem Durchmesser von etwa 3-8 mm, und (b) einen magensaftresistenten Überzug, bestehend aus mindestens einer inneren und mindestens einer äusseren Schicht, wobei die innere(n) Schicht(en) ein magensaftresistentes Polymer ist (sind), das sich in wässrigem Medium bei einem pH von etwa 5-6.3 aufzulösen beginnt, und die äussere(n) Schicht(en) ein magensaftresistentes Polymer ist (sind), das sich in wässrigem Medium bei einem pH von etwa 6.8-7.2 aufzulösen beginnt. Als für die innere(n) Schicht(en) geeignete Polymere werden genannt: Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimelliat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Polivinylacetatphthalat sowie Copolymerisate von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester oder Acrylsäureethylester, wie das Produkt Eudragit® L, ein anionisches Copolymerisat von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester mit einem Verhältnis zwischen freien Carboxylgruppen und Methylestergruppen von etwa 1:1

- 5 -

und einem mittleren Molekulargewicht von etwa 135'000. Als für die äussere(n) Schicht(en) geeignete Polymere werden Copolymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester genannt, wie Eudragit® S und auch Mischungen davon mit Eudragit® L.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, ein oral zu verabreichendes Arzneimittel bereitzustellen, welches

- in einer Dosierungseinheit präsentiert werden kann, welche auch eine sehr hohe Einzeldosis von etwa 1-2 g des Wirkstoffs, wie 5-Aminosalicylsäure, enthalten kann;
  - magensaftresistent ist (in vitro keine Freisetzung des Wirkstoffs in 0.1 N HCl);
  - den Wirkstoff erst ab dem terminalen Ileum abgibt (in vitro möglichst geringe Freisetzung bei pH 6.5 während etwa 100 min);
  - stabil ist, indem keine Oxidation des Wirkstoffs eintritt;
- und
- angenehm einzunehmen ist.

Bisher existierte kein orales Arzneimittel, welches pro Dosierungseinheit 5-Aminosalicylsäure in einer derartigen Menge enthält, nämlich in der Grössenordnung von 1.5 g; die Entwicklung einer derart hoch dosierten oralen Darreichungsform von 5-Aminosalicylsäure stellte offenbar ein Problem dar.

Da die Tagesdosis in der akuten Krankheitsphase 4.5 g betragen kann, stellt die erfindungsgemäss erzielbare Dosierungseinheit von 1.5 g insofern einen erheblichen Vorteil dar, als pro Tag anstelle von beispielsweise 18 Tabletten zu 250 mg oder 9 Tabletten zu 500 mg lediglich drei erfindungsgemässe Dosierungseinheiten (wie Sachets) zu 1.5 g eingenommen werden müssen, was natürlich die Befolgung der verordneten Therapie durch den Patienten ("patient compliance") verbessert. Auch kann das erfindungsgemässe Arzneimittel leicht und bequem eingenommen werden: Der die

- 6 -

beschichteten Pellets bzw. Granulate bzw. Minitabletten enthaltende Inhalt der Sachets kann in trockenem Zustand eingenommen werden, z.B. mit einem Löffel, oder nach Vordispergieren in wenig Wasser.

Werden Pellets üblicher Grösse mit einem Durchmesser  $\geq 1$  mm oral eingenommen, dann bleiben diese, bei Vordispergieren in einem Glas Wasser, teilweise im Glas zurück, und sie kleben auch zwischen den Zähnen. Die erfindungsgemässen Pellets bzw. Granulate sind jedoch kleiner, indem ihr Durchmesser vorzugsweise etwa 0.7 mm beträgt; zudem werden diese Pellets bzw. Granulate bzw. die erfindungsgemässen Minitabletten zweckmässigerweise zusammen mit einem Pulvergemisch aus einem oder mehreren Zuckeralkoholen (dichteerhöhend beim Vordispergieren in Wasser) und einer Säure (pH-Korrektur, damit der Wirkstoff nicht bereits beim Vordispergieren oder im Speichel freigesetzt wird) sowie gegebenenfalls mit einem oder mehreren Quellmitteln und/oder Aromastoffen in Sachets oder andere geeignete Behälter eingefüllt. All dies verbessert die Schluckbarkeit und den Einnahmekomfort.

Die erfindungsgemässen Arzneimittel weisen auch eine höhere Sicherheit auf als, mit einem magensaftresistenten Film beschichtete Tabletten oder Kapseln, denn eine unsachgemässe Einnahme, nämlich Zerbeissen der Arzneiform, ist bei Pellets, Granulaten und Minitabletten wesentlich weniger kritisch.

Wie eingangs erwähnt enthält der auf die Pellets bzw. Granulate bzw. Minitabletten aufgebrachte Lack ein Gemisch eines ersten anionischen Copolymeren von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester, worin das Verhältnis zwischen freien Carboxylgruppen und Methylestergruppen etwa 1:1 beträgt, mit einem zweiten anionischen Copolymeren von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester, worin das Verhältnis zwischen freien Carboxylgruppen und Methylestergruppen etwa 1:2 beträgt. Das Mengenverhältnis zwischen dem ersten und dem zweiten Copolymeren beträgt zweckmässigerweise etwa 0.5:1 bis etwa 1:9, vorzugsweise etwa

- 7 -

1:3. Sowohl für das erste als auch für das zweite Copolymere liegt das mittlere Molekulargewicht zweckmässigerweise in der Grössenordnung von 135'000. Besonders geeignete als erstes bzw. als zweites Copolymer verwendbare Produkte sind im Handel unter der Bezeichnung Eudragit® L bzw. Eudragit® S erhältlich.

Ausser den erwähnten Copolymeren enthält der Lack zweckmässigerweise einen Weichmacher und ein Antiklebmittel. Dabei können etwa 10-80% Weichmacher und 10-80% Antiklebmittel, jeweils bezogen auf die Polymer-Trockenmasse zugesetzt werden.

Als Weichmacher eignen sich Triethylcitrat, Dibutylsebacat, Propylenglycole, Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Tributylcitrat, Triacetin, oder Ricinusöl; ein besonders geeigneter Weichmacher ist Triethylcitrat (Citroflex®-2).

Geeignete Antiklebmittel sind beispielsweise Talk oder amorphe Kieselsäure.

Als Zuckeralkohole für das zusammen mit den beschichteten Pellets, Granulaten oder Minitabletten in Sachets oder in andere geeignete Behälter einzufüllende Pulvergemisch eignen sich beispielsweise Mannitol, Sorbitol oder Xylitol. Als Säure eignet sich beispielsweise Citronensäure. Als Quellmittel kann man beispielsweise mikrokristalline Cellulose oder ein Cellulosederivat verwenden.

Die erfindungsgemässen Arzneimittel lassen sich nach an sich bekannten und in der Fachwelt allgemein üblichen Methoden herstellen.

So wird beispielsweise zur Herstellung der unbeschichteten Pellets der Wirkstoff zusammen mit üblichen Bindemitteln, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Maisstärke, einem Säuerungsmittel, wie Citronensäure, und



- 8 -

gegebenenfalls Füllstoffen, wie mikrokristalline Cellulose oder Lactose, und/oder Antioxidantien, wie Butylhydroxyanisol oder Ascorbinsäure, vermischt, worauf das Gemisch geknetet und dann durch eine Lochscheibe mit Löchern geeigneter Grösse (z.B. 0.7 mm) extrudiert wird; danach wird spheronisiert und getrocknet.

Die unbeschichteten Pellets bzw. Granulate bzw. Minitabletten werden in üblicher Weise mit dem Lack versehen, wobei der Lack ausser den Copolymeren, Weichmachern und Antiklebmitteln auch noch geeignete Pigmente, wie z.B. das Weisspigment Titandioxid, enthalten kann. Nach beendetem Lackauftrag werden die lackierten Pellets bzw. Granulate bzw. Minitabletten getrocknet.

Schliesslich können die mit dem Lack beschichteten Pellets bzw. Granulate bzw. Minitabletten zusammen mit der der Verbesserung und Erleichterung der Einnahme dienenden Pulvermischung in Sachets geeigneter Grösse oder in andere geeignete Behälter entsprechender Grösse abgefüllt werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken.

#### Beispiel 1

Nach allgemein üblichen Methoden wurden unbeschichtete Pellets hergestellt aus

5-Aminosalicylsäure	1'500.0 mg
mikrokristalline Cellulose	381.5 mg
Lactose	57.3 mg
Citronensäure	2.3 mg
Ascorbinsäure	1.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	52.5 mg
Total	1'994.6 mg

**Beispiel 2**

Nach allgemein üblichen Methoden wurden mit Lack beschichtet Pellets hergestellt aus

Pellets aus Beispiel 1	1'994.6 mg
Eudragit® L 100	79.5 mg
Eudragit® S 100	238.4 mg
Citroflex®-2	158.9 mg
Talk	79.5 mg
Total	2'550.8 mg

**Beispiel 3**

Nach allgemein üblichen Methoden wurden mit Lack beschichtet Pellets hergestellt aus

Pellets aus Beispiel 1	1'994.6 mg
Eudragit® L 100	119.2 mg
Eudragit® S 100	357.6 mg
Citroflex®-2	238.4 mg
Talk	119.2 mg
Total	2'828.0 mg

**Beispiel 4**

Nach allgemein üblichen Methoden wurden mit Lack beschichtet Pellets hergestellt aus

Pellets aus Beispiel 1	1'994.6 mg
Eudragit® L 100	89.2 mg

- 10 -

Eudragit® S 100	267.5 mg
Citroflex®-2	178.3 mg
Talk	89.2 mg
Titandioxid	85.0 mg
Total	2'703.8 mg

**Beispiel 5**

Es wurde eine Pulvermischung hergestellt aus

Beschichtete Pellets aus Beispiel 2	2'828.0 mg
Citronensäure	73.0 mg
Mikrokristalline Cellulose	750.0 mg
Mannitol	1'490.0 mg
Sorbitol	2'720.0 mg
Orangenaroma	40.0 mg
Total	7'902.0 mg

Diese Pulvermischung, enthaltend 1.5 g 5-Aminosalicylsäure, kann in ein Sacht geeigneter Grösse abgefüllt werden.

**Beispiel 6**

Die Freisetzung von 5-Aminosalicylsäure aus den beschichteten Pellets gemäss Beispielen 2, 3 und 4 wurde in vitro unter folgenden Bedingungen ermittelt: Bio-Dis (USP-Apparatur Nr. 3, nur 100 mg 5-Aminosalicylsäure pro Probe, da sonst Sink-Bedingungen nicht eingehalten werden können), 37°C, 2h in 200 ml pH 1.2; 2h in 200 ml USP Puffer pH 6.5; 1h in 200 ml USP Puffer pH 7.2; nochmals 1h in 200 ml USP Puffer pH 7.2; 20 Dips pro Minute; 405 µm Polypropylen-Sieb; Analyse der freigesetzten 5-Aminosalicylsäure mittels validierter HPLC-Methode.

- 11 -

Die befilmten Pellets gemäss den Beispielen 2, 3 und 4 waren während 2 Stunden magensaftresistent. Die Pellets gemäss Beispiel 2 mit 28% Lack bezogen auf unbeschichtete Pellets setzten in den nachfolgenden 2 Stunden bei pH 6.5 im Mittel 19% 5-Aminosalicylsäure frei, diejenigen gemäss Beispiel 3 mit 42% Lack bezogen auf unbeschichtete Pellets 7% und diejenigen gemäss Beispiel 4 mit 36% Lack bezogen auf unbeschichtete Pellets 6%. Das Anforderungsprofil bezüglich in-vitro-Freisetzung wird von den Pellets gemäss Beispielen 3 und 4 erfüllt, von denjenigen gemäss Beispiel 2 jedoch nicht vollumfänglich; die erfindungsgemässen Arzneimittel enthalten daher zweckmässigerweise mindestens etwa 30%, vorzugsweise mindestens etwa 35% Lack bezogen auf unbeschichtete Pellets bzw. Granulate bzw. Minitabletten.

### Patentansprüche

1. Arzneimittel zur oralen Verabreichung, aus welchem der Wirkstoff vorwiegend in den unteren Darmabschnitten freigesetzt wird, bestehend aus den Wirkstoff enthaltenden Pellets, Granulaten oder Minitabletten, welche einzeln überzogen sind mit einem magensaftresistenten Lack, enthaltend ein Gemisch eines ersten anionischen Copolymeren von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester, worin das Verhältnis zwischen freien Carboxylgruppen und Methylestergruppen etwa 1:1 beträgt, mit einem zweiten anionischen . Copolymeren von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester, worin das Verhältnis zwischen freien Carboxylgruppen und Methylestergruppen etwa 1:2 beträgt.

2. Arzneimittel gemäss Anspruch 1, enthaltend als Wirkstoff 5-Aminosalicylsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder einen pharmazeutisch annehmbaren Ester davon oder ein Glucocorticoid.

3. Arzneimittel gemäss Anspruch 1 oder 2, worin die unbeschichteten Pellets oder Granulate einen Durchmesser von etwa 0.1-2.5 mm bzw. die unbeschichteten Minitabletten einen Durchmesser von etwa 1-5 mm aufweisen.

4. Arzneimittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Menge des Lacks, bezogen auf die unbeschichteten Pellets bzw. Granulate bzw Minitabletten, etwa 25-55% beträgt.

5. Arzneimittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, worin die anionischen Copolymeren von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester ein mittleres Molekulargewicht in der Größenordnung von 135'000 aufweisen.

6. Arzneimittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin das Verhältnis des ersten zum zweiten Copolymeren etwa 0.5:1 bis etwa 1:9, vorzugsweise etwa 1:3 ist.

7. Arzneimittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, worin etwa 10-80% Weichmacher und etwa 10-80% Antiklebmittel, beides bezogen auf die Polymer-Trockenmasse, im Lack enthalten sind.

8. Arzneimittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die beschichteten Pellets bzw. Granulate bzw. Minitabletten zusammen mit einem Pulvergemisch aus einem oder mehreren Zuckeralkoholen und einer Säure sowie gegebenenfalls einem oder mehreren Quellmittel(n) und/oder Aromastoff(en) in Sachets oder andere geeignete Behälter eingefüllt werden, deren Inhalt daraus entnommen und in trockenem Zustand oder nach Vordispersieren in wenig Wasser eingenommen werden kann.

9. Arzneimittel gemäss Anspruch 8, welches als Zuckeralkohol(e) Mannitol und/oder Sorbitol und als Säure Citronensäure enthält, wobei es als fakultative(s) Quellmittel mikrokristalline Cellulose und/oder ein Cellulosederivat enthalten kann.

10. Arzneimittel gemäss Anspruch 8 oder 9, worin die in einem Sachet oder einem anderen geeigneten Behälter vorhandene Menge etwa 1-2 g, vorzugsweise etwa 1.5 g, Wirkstoff entspricht.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ional Application No  
PCT/CH 00/00457

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 197 32 903 A (DR. FALK PHARMA GMBH) 4 February 1999 (1999-02-04)	1-3,5-7
Y	page 4 -page 5; examples 1.1,1C	1,4,8-10
Y	M. Z. I. KHAN ET AL.: "a pH-dependent colon-targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. II. manipulation of drug release using Eudragit L100 and Eudragit S100 combinations" DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, vol. 25, no. 05, May 2000 (2000-05), pages 549-554, XP000981442 New York (US) the whole document page 551, column 1, paragraph 2	1,4
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 April 2001

Date of mailing of the international search report

14/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/CH 00/00457

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 943 341 A (GOLD) 22 September 1999 (1999-09-22) page 4 -page 5; examples 4,5 -----	8-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 00/00457

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19732903 A	04-02-1999	WO 9906027 A EP 0977557 A	11-02-1999 09-02-2000
EP 943341 A	22-09-1999	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00457

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bezt. Anspruch Nr.
X	DE 197 32 903 A (DR. FALK PHARMA GMBH) 4. Februar 1999 (1999-02-04)	1-3,5-7
Y	Seite 4 -Seite 5; Beispiele 1.1,1c	1,4,8-10
Y	M. Z. I. KHAN ET AL.: "a pH-dependent colon-targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. II. manipulation of drug release using Eudragit L100 and Eudragit S100 combinations" DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, Rd. 25, Nr. 05, Mai 2000 (2000-05), Seiten 549-554, XP000981442 New York (US) das ganze Dokument Seite 551, Spalte 1, Absatz 2	1,4
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. April 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/05/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH 00/00457

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 943 341 A (GOLD) 22. September 1999 (1999-09-22) Seite 4 -Seite 5; Beispiele 4,5 -----	8-10

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00457

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19732903 A	04-02-1999	WO 9906027 A EP 0977557 A	11-02-1999 09-02-2000
EP 943341 A	22-09-1999	KEINE	

Formblatt PCT/SA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)